

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

536549

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
17 de Junio de 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/050070 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/00

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2003/005652

(22) Fecha de presentación internacional:
1 de Diciembre de 2003 (01.12.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
2760/2002 2 de Diciembre de 2002 (02.12.2002) CL

(71) Solicitante (para ZW solamente): MORRI, Francesca
[IT/CL]; El Convento 858, Las Condes, Santiago (CL).

(71) Solicitante e

(72) Inventor: LARRAÍN ORREGO, Augusto [CL/CL];
Avenida Kennedy 7085, Las Condes, Santiago (CL).

(74) Representante común: MORRI, Francesca; El Con-
vento 858, Las Condes, Santiago (CL).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre la identidad del inventor (Regla 4.17(i)) para todas las designaciones
- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii)) para la siguiente designación ZW
- sobre el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones
- sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) sólo para US

Publicada:

- sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL PRODUCT WHICH IS USED TO REDUCE OR STOP MODERATE OR SEVERE SNORING

(54) Título: PRODUCTO FARMACEUTICO PARA ALIVIAR O HACER DESAPARECER LOS RONQUIDOS DE UN RON-
CADOR MODERADO O SEVERO

(57) Abstract: The invention relates to the novel use of a pharmaceutical product which combines domperidone and pseudoephedrine sulphate substances and which can be used to reduce or stop moderate or severe snoring.

(57) Resumen: La presente invención se refiere al nuevo uso de un producto farmacéutico compuesto por la combinación de las sustancias pseudofedrina sulfato y domperidona, útil para aliviar o hacer desaparecer los ronquidos de un ronquero moderado o severo.

WO 2004/050070 A2

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES

La presente invención se aplica en el campo de la medicina, específicamente en el tratamiento contra los ronquidos de las personas.

El interés por la apnea del sueño ha aumentado estos últimos años debido a los estudios que se han llevado a cabo y que demuestran que se trata de una patología muy común, que no tratada puede asociarse a graves trastornos cardiovasculares. El acceso a métodos diagnósticos más fiables y tratamientos efectivos, contribuye a avanzar en la investigación y la evaluación del diagnóstico y la terapéutica por diferentes especialistas.

En la actualidad existen un sin número de remedios de homeopatía con plantas naturales y hierbas que fluidificarían las secreciones mucosas del paladar para así poder hacer más fácil el paso del aire. Además, existen múltiples "spray", gotas nasales y aromoterapia local o habitacional, lubricantes nasales y correctores externos para dilatar las fosas nasales. En Estados Unidos se han patentados más de 50 dispositivos, para ser colocados localmente tal como el sosmnoguard entre otros y existen almohadas inflables especiales para impedir dormir de espaldas, cintas o collares que cierran la boca levantando la mandíbula.

A través de una búsqueda por Internet se ha detectado que existen 156.080 sitios que informan acerca de tratamientos para roncadores, en donde se puede observar un abanico de las cosas más variadas desde hipnosis a cirugía.

Existen varios tratamientos invasivos, pero los más utilizados son los siguientes:

1. La Snoroplastia por inyección que infiltra alcohol o tetradecyl sulfato sódico directamente en el paladar para endurecerlo. Sus efectos tardan semanas en aparecer y según sus autores, la esclerosis resultante es beneficiosa.

2. La Uvulovulvoplastia con láser, la cual está muy en boga actualmente, incluso en nuestro país. Dicha técnica consiste en la ablación quirúrgica con láser del paladar blando y la úvula para crear un conducto más amplio. Fuera de su agresividad sus resultados son cuestionables como se informa en un control alejado de otorrinos (*Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2001, 127, 412-417), que arroja un 43 % de satisfacción inicial con el procedimiento lo que disminuye en controles posteriores. En dicha publicación, los autores hacen notar que se puede producir fibrosis y adherencia del paladar residual disminuyendo mas el conducto haciendo que aparezca apnea del sueño en un número importante de pacientes que previamente no la tenían.

El último trabajo publicado dirigido a la congestión nasal nocturna que sería un factor independiente importante en el ronquido habitual sin apnea franca.

Los autores realizaron polisomnografías en 4.916 pacientes en Wisconsin (Estados Unidos), concluyendo que los pacientes con congestión nasal severa crónica tenían más probabilidad de ronquidos habituales (*Arch. Intern. Med.*, 2001, 161, 1514-1519).

Finalmente hay que mencionar el uso de CPAP que es un sistema de máquina infusora de oxígeno a presión para pacientes con apnea de sueño y que necesitan usarla por toda la noche. Su valor comercial es de \$1.000.000 de pesos Chilenos por cada caso y nuestro sistema de Salud no está en condiciones de proporcionarla como ocurre en otros países.

El uso de una cirugía eficiente que en casos de reflujo gastroesofágico, por parte del presente autor a comienzos de la década de los 70', llevó a múltiples consecuencias antes no relacionadas. Es así, como los pacientes decían, al día siguiente de la intervención, que podían respirar mejor, asmáticos dejaron de tener ataques y desapareció la bronquitis obstructiva en múltiples lactantes. Esto motivó, al autor realizar un estudio durante 15 años, el cual fue el primer trabajo realizado con una metodología y control riguroso, el cual ha sido reconocido internacionalmente. Durante el año 1974 se hizo evidente la relación entre una alteración de la laringe y el reflujo gastroesofágico lo que ahora se conoce con el nombre de "laringitis ácida". Esta alteración produce congestión de la mucosa respiratoria, siendo su principal síntoma la presencia de "carraspera". Además, es importante consignar que esta lesión, en la mayoría de los casos tiene ausencia de síntomas de reflujo esofágico o estos son muy débiles. Su incidencia en la población normal es alta. Fue la concomitancia de la desaparición de ronquidos en

los casos operados, lo que era relatado por los familiares, lo que motivó al autor a buscar un tratamiento médico a la alteración de la vía respiratoria que existe en los roncadores que no tengan una obvia alteración anatómica obstructiva (adenoides, desviaciones marcadas de tabiques nasales, etc). La asociación de la lesión laríngea con la congestión, derivó en la posibilidad de usar un descongestionante al que se le añadió una sustancia que aumenta la motilidad gástrica y esofágica siendo protectora del reflujo ácido. Sin embargo, no se agregaron sustancias que disminuyen o anulan la secreción de ácido, debido a que estas dificultan la absorción de la última droga y además los pacientes, en su gran mayoría, no relatan molestias por la presencia de contenido gástrico refluído.

Es así como se llegó al PVA103, el cual está constituido por Pseudoefedrina sulfato (60 mg) y Domperidona (10 mg) por cápsula. Ambas drogas han sido extensamente estudiadas (pseudefedrina posee 71.000 citaciones en Internet y la domperidona posee 9.080 citaciones en Internet). En Chile la pseudoefedrina fue incluida entre las drogas que no necesitan receta médica desde el 1 de Mayo de 2000, indicando en esa época, el director del Instituto de Salud Pública (ISP), señor Gonzalo Navarrete, que "no tiene sentido restringirla, porque no es una sustancia riesgosa". Por otra parte, la actual directora del ISP, señora Jeannette Vega, declaró el 17 de Agosto de 2002, que "las drogas liberadas de receta no presentan riesgo de uso indebido, abuso o adicción", los efectos secundarios que eventualmente presentan no son severos y son reversibles al suspender la medicación siendo estos medicamentos seguros y eficaces para el consumo de la población".

Como rango medio, se puede utilizar opcionalmente una combinación de pseudoefedrina sulfato (60 mg) y clorhidrato de pseudoefedrina (120 mg).

La combinación de las sustancias pseudoefedrina con domperidona es nueva y no ha sido presentada en ningún país del mundo y menos su uso para los roncadores. El 25 % de la población se puede catalogar como roncadores comunes moderados o severos. Es una alteración que crea problemas de convivencia y la posibilidad de aminorar esta situación con una medicación sencilla, la cual es de gran importancia.

La pseudoefedrina en Chile forma parte de múltiples preparados, la cual se ha asociado con el ácido ascórbico en 4 preparados, con bromofenilamina en 1 preparado, con cafeína en 2 preparados, con cetirizina en 2 preparados, con clorfenamina en 45 preparados, con codeína en 15 preparados, con eucaliptu en 1 preparado, con loratidina en 10 preparados, con noscapina en 3 preparados, con paracetamol en 31 preparados, con propifenazona en 1 preparado, con retinal en 1 preparado, con tolú en 1 preparado y con tripolidina en 2 preparados.

La preparación PVA103, ha sido administrada a voluntarios en forma de una cápsula, 30 minutos después de la comida nocturna en la que se permite la ingesta moderada de alcohol o dos vasos de vino. Si después de 4 horas el voluntario vuelve a presentar ronquidos, se suministra otra dosis. En las pruebas no se detectado molestia alguna y el resultado es notable por la desaparición de los ronquidos.

Fuera del evidente beneficio para el paciente esta preparación es de bajo costo con el consiguiente uso masivo y benéfico por constituir un nuevo uso de dos compuestos conocidos, los que administrados en las dosis antes indicadas constituyen un compuesto nuevo que resuelve un problema técnico que no tiene solución equivalente.

REIVINDICACIONES

1. Nuevo uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona, CARACTERIZADO porque sirve para la elaboración de un medicamento útil para aliviar o hacer desaparecer los ronquidos de un roncador moderado o severo, no patológico.

2. Nuevo uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la administración es a través de una cápsula vía oral.

3. Nuevo uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la combinación de dichas sustancia está constituida por una dosis promedio de 60 mg de pseudoefedrina y 10 mg de domperidona.

4. Nuevo uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la ingesta es de una cápsula diaria, 30 minutos después de la comida nocturna.

5. Nuevo uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque opcionalmente se puede utilizar una combinación de dichas sustancia, la cual esta

constituida por una dosis de 60 mg de pseudoefedrina sulfato y 120 mg de clorhidrato de pseudoefedrina.

6. Uso de la combinación de las sustancias pseudoefedrina sulfato y domperidona de acuerdo a la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque sí después de 4 horas de la ingesta de la cápsula, la persona vuelve a presentar ronquidos, puede administrarse una segunda cápsula.